

AT1

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭58—8020

⑤ Int. Cl.⁹
A 61 K 47/00
9/08

識別記号

庁内整理番号
7057—4C
7057—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)1月18日

発明の数 4
審査請求 未請求

(全 13 頁)

⑭ 緩衝されたアスピリン製品用に適する圧縮成形されたアルカリ性成分

⑯ 特 願 昭57—111859

⑰ 出 願 昭57(1982)6月30日

優先権主張 ⑱ 1981年7月1日 ⑲ 米国(US)
⑳ 278011

㉑ 発 明 者 ホブセフ・シモニアン
アメリカ合衆国ニュージャージー

㉒ 出 願 人 ブリストル・マイヤーズ・カンパニー
アメリカ合衆国ニューヨーク州
ニューヨーク・パーク・アベニ
ュー345

㉓ 代 理 人 弁理士 川瀬良治 外1名

明 細 書

1. (発明の名称)

緩衝されたアスピリン製品用に適する圧縮成形されたアルカリ性成分

2. (特許請求の範囲)

1. 炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、マグネシウムオキシ成分および混合物より成る群から選ばれたアルカリ性物質の緩衝有効量を含む圧縮されたアルカリ性成分でありかつ上記アルカリ性成分中に上記アルカリ性成分の酸中和反応速度を向上するに十分な量のクエン酸と1塩基性りん酸ナトリウムが混合されており、上記マグネシウムオキシ成分は酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムおよび酸化マグネシウムと水酸化マグネシウムの混合物より成る群から選ばれたものであることを特徴とする緩衝されたアスピリン製品生成のためアスピリン含有組成物と共に使用する

に造した圧縮成形されたアルカリ性成分。

2. 上記アルカリ性成分中の全アルカリ性物質が上記アルカリ性成分全重量を基準として約35乃至約95重量%の範囲である特許請求の範囲第1項に記載の圧縮成形されたアルカリ性成分。

3. 上記成分中のアルカリ性物質が上記アルカリ性成分全重量を基準として約75乃至約95重量%の範囲である特許請求の範囲第2項に記載の圧縮成形されたアルカリ性成分。

4. 上記アルカリ性物質の少なくとも1が含まれておりかつ上記圧縮アルカリ性成分中に上記アルカリ性成分の全重量を基準として次の範囲内の諸成分:

炭酸カルシウム	約0乃至約95%
炭酸マグネシウム	約0乃至約95%
マグネシウムオキシ成分	約0乃至約95%

くえん酸 約1乃至約5%

1塩基性りん酸ナトリウム 約1乃至約5%

が含まれている特許請求の範囲第1項に記載の圧縮成形されたアルカリ性成分。

5. 上記アルカリ性物質の少なくとも2が含まれておりかつ上記圧縮アルカリ性成分中に上記アルカリ性成分の全重量を基準として次の範囲内の諸成分:

炭酸カルシウム 約0乃至約75%

炭酸マグネシウム 約0乃至約35%

マグネシウムオキシ成分 約0乃至約75%

くえん酸 約1乃至約5%

1塩基性りん酸ナトリウム 約1乃至約5%

が含まれている特許請求の範囲第1項に記載の圧縮成形されたアルカリ性成分。

6. 上記アルカリ性物質の少なくとも3が含まれておりかつ

成分は酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムおよび酸化マグネシウムと水酸化マグネシウムの混合物より成る群から選ばれたものである様な圧縮成形されたアルカリ性成分および治療有効量のアスピリン含有組成物より成ることを特徴とする単一投薬形態。

8. 少なくとも1錠剤又はペレット形の圧縮されたアルカリ性成分および粉状又は顆粒状アスピリンを入れているカプセル形の特許請求の範囲第7項に記載の単一投薬形態。

9. 上記圧縮されたアルカリ性成分が上記錠剤の1層を成しかつ上記アスピリンが上記錠剤の他層に含まれている多層錠剤形の特許請求の範囲第7項に記載の単一投薬形態。

10. 上記投薬形態中の上記アルカリ性物質が上記単一投薬形態中のアスピリン重量を基準として約20乃至約150

重量%程度ある特許請求の範囲第7項、8項又は9項に記載の単一投薬形態。

上記圧縮アルカリ性成分中に上記アルカリ性成分の全重量

を基準として次の範囲内の諸成分:

炭酸カルシウム 約20乃至約75%

炭酸マグネシウム 約5乃至約35%

マグネシウムオキシ成分 約10乃至約75%

くえん酸 約1乃至約5%

1塩基性りん酸ナトリウム 約1乃至約5%

が含まれている特許請求の範囲第1項に記載の圧縮成形されたアルカリ性成分。

7. 炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、マグネシウムオキシ成分および混合物より成る群から選ばれたアルカリ性物質の緩衝有効量を含む圧縮されたアルカリ性成分でありかつ上記アルカリ性成分中に上記アルカリ性成分の酸中和反応速度を向上するに十分な量のくえん酸と1塩基性りん酸ナトリウムが混合されており、上記マグネシウムオキシ

11. 圧縮アルカリ性成分が上記アルカリ性物質の少なくとも1を含んでおりかつ上記圧縮アルカリ性成分中に上記アルカリ性成分の全重量を基準として次の範囲内の諸成分:

炭酸カルシウム 約0乃至約95%

炭酸マグネシウム 約0乃至約95%

マグネシウムオキシ成分 約0乃至約95%

くえん酸 約1乃至約5%

1塩基性りん酸ナトリウム 約1乃至約5%

が含まれている特許請求の範囲第7項、8項、9項又は10項に記載の単一投薬形態。

12. 圧縮アルカリ性成分が上記アルカリ性物質の少なくとも2を含んでおりかつ上記圧縮アルカリ性成分中に上記アルカリ性成分の全重量を基準として次の範囲内の諸成分:

炭酸カルシウム 約0乃至約75%

炭酸マグネシウム 約0乃至約35%

マグネシウムオキシ成分 約0乃至約75%

くえん酸 約1乃至約5%

1塩基性りん酸ナトリウム 約1乃至約5%

が含まれている特許請求の範囲第7項、8項、9項又は10項に記載の単一投薬形態。

13 圧縮アルカリ性成分が上記アルカリ性物質の少なくとも3を含んでおりかつ上記圧縮アルカリ性成分中に上記アルカリ性成分の全重量を基準として次の範囲内の諸成分：

炭酸カルシウム 約20乃至約75%

炭酸マグネシウム 約5乃至約35%

マグネシウムオキシ成分 約10乃至約75%

くえん酸 約1乃至約5%

1塩基性りん酸ナトリウム 約1乃至約5%

が含まれている特許請求の範囲第7項、8項、9項又は10項に記載の単一投薬形態。

であることを特徴とする特許請求の範囲第7項記載の単一投薬形態。

15 上記カプセル中のアスピリン量がカプセル当り約525乃至約650mgである特許請求の範囲第14項に記載の単一投薬形態。

16 炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよび酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムおよび酸化マグネシウムと水酸化マグネシウムの混合物より成る群から選ばれたマグネシウムオキシ成分の混合物より成りそれにくえん酸と1塩基性りん酸ナトリウムが混合されているアルカリ性層とア

スピリン層をもつ多層錠剤より成り、上記アルカリ性層中の上記アルカリ性物質量が単位投薬形態当り約150乃至約400mgでありまた上記カプセル中のアスピリン量が単位投薬形態当り約81乃至約650mgであり、かつ上記アルカリ性層中の各成分の相対割合が上記アルカリ性層全重

14 炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよび酸化マグネ

シウム、水酸化マグネシウムおよび酸化マグネシウムと水酸化マグネシウムの混合物より成る群から選ばれたマグネ

シウムオキシ成分を含む混合物より成りそれにくえん酸と1塩基性りん酸ナトリウムが混合されている1又は2以上

の錠剤形アルカリ性成分約150乃至約400mgとアスピリン約81乃至約650mgを含む粉状又は粒状アスピリン

混合物とを入れたカプセルより成り、上記アルカリ性成分中の各成分の相対割合が上記アルカリ性成分の全重量を基準として

炭酸カルシウム 約20乃至約75%

炭酸マグネシウム 約5乃至約35%

マグネシウムオキシ成分 約10乃至約75%

くえん酸 約1乃至約5%

1塩基性りん酸ナトリウム 約1乃至約5%

量を基準として

炭酸カルシウム 約20乃至約75%

炭酸マグネシウム 約5乃至約35%

マグネシウムオキシ成分 約10乃至約75%

くえん酸 約1乃至約5%

1塩基性りん酸ナトリウム 約1乃至約5%

であることを特徴とする特許請求の範囲第7項記載の単位投薬形態。

17 上記単位投薬形態中のアスピリンが単位投薬形態当り約325乃至約650mgである特許請求の範囲第14項に記載の単位投薬形態。

18 炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、および酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムおよび酸化マグネシウムと水酸化マグネシウムの混合物より成る群から選ばれたマグネシウムオキシ成分より成る乾燥混合物を生成し、上記混

合物をくえん酸と1塩基性りん酸ナトリウムを含む顆粒用液体で濡し、上記濡混合物を粒状化した後上記粒状化物質を圧縮して圧縮アルカリ性成分とすることを特徴とする圧縮アルカリ性成分の製法。

19. 上記顆粒用液体中のくえん酸量が顆粒用液体全重量基準で約1乃至約5重量%でありまた上記顆粒用液体中の上記1塩基性りん酸ナトリウム量が顆粒用液体全重量基準で約1乃至約5重量%である特許請求の範囲第18項に記載の方法。

20. 患者に特許請求の範囲第7項から第17項までのいづれかに記載の単位投与形態多数の治療の有効量を投与することより成る患者の鎮痛および(又は)解熱の方法。

3. [発明の詳細な説明]

本発明は緩衝されたアスピリン製品用アルカリ性成分に関する。特に本発明はアスピリン製品が投与された場合胃

アルカリ性物質とアスピリンの同時投与において単一投与形態中でアルカリ性物質をアスピリンから別けておくのが習慣である。これは多層錠剤を形成し、アルカリ性物質が1層をなし、アスピリンが他層を成す。他の投与形態においてアルカリ性層は小錠剤又はペレットに形成されアスピリンは粉末又は粒状として加えることができる。この場合小錠剤をカプセルにつめた後粉末又は粒状アスピリンをつめてもよい。上記のいずれの場合もアルカリ性物質は普通顆粒としてつくられた後圧縮成形される。初めの場合多層錠剤の1層の形をとる。第2の場合は小錠剤又はペレットの形をとる。

今やアルカリ性物質の上記圧縮形態形成においてくえん酸と1塩基性りん酸ナトリウム(NaH_2PO_4)混合物をアルカリ性組成物中に混合するならば上記圧縮形態中のアルカリ性物質と胃酸含量との反応速度を増加できることが発

にある酸と改良された速度で反応することを特徴とする型のアルカリ成分に関する。本発明の新規の混合されたアルカリ性成分をもつアスピリン製品は普通それによる鎮痛剤および(又は)解熱剤として用途をもつ。

緩衝されたアスピリン製品、即ち胃にアルカリ性物質とアスピリンを同時に放出する緩衝されたアスピリン製品は従来から知られている。アルカリ性物質は他の理由と共にこの投与時間内容物の酸性減少のためアスピリンと同時に投与されまた同時にアスピリンと反応して可溶性塩を生成する。この様にアスピリンの胃刺激および出血の可能性の減少が望まれる。

アルカリ性物質による胃の酸性減少は本質的にアルカリ性物質と胃酸量の間におこる中和反応によるのである。この反応速度を増すであろう要素はアルカリ性物質をアスピリンと共に投与した場合その効果を増し高い。

見されたのである。くえん酸と1塩基性りん酸ナトリウムは普通顆粒用液体又は溶液の成分として形成物中に加えられる。更に炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムおよびそれらの混合物より成る群から選ばれたアルカリ性物質を使つて最良結果がえられる。特に興味あるのは次のアルカリ性物質混合物：(1) MgO と CaCO_3 ；(2) $\text{Mg}(\text{OH})_2$ と CaCO_3 ；(3) MgO 、 MgCO_3 および CaCO_3 ；(4) $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、 MgCO_3 および CaCO_3 ；(5) MgCO_3 と CaCO_3 ；および(6) MgO と $\text{Mg}(\text{OH})_2$ である。

したがって本発明の目的はアルカリ性成分と胃酸含量との反応速度を増加する緩衝されたアスピリン製品用圧縮成形されたアルカリ性成分を提供することにある。

患者に上記目的をもつ製品を投与することによる患者の苦痛および(又は)発熱の軽減法を提供することも本発明

の目的である。

本発明の他のまた詳細な目的は下記明細書と特許請求範囲によつて明らかとなるであろう。

本発明の生成された圧縮アルカリ性成分は記述に便利のため種々の方法（例えば多層錠剤として）でアスピリンと共に使用できるが、たいてい重点はアルカリ性成分が少なくも1分層錠剤又はペレットに生成された後それが粉状又は粒状アスピリン混合物と共にカプセルにつめられた投薬形態におかれるであろう。この様な系は1960年8月18日出願のトーマスM. テンファの米国特許出願通し番号179191号に記載されている。

本発明のこの方式は鎮痛組成物を入れているカプセルを提供するが、その中の鎮痛活性成分は通常不安定である。アスピリンは唯一の活性鎮痛性成分である。しかしアスピリン以外の他の活性成分並びに非-アスピリン鎮痛剤と共に

アルカリ性錠剤

本発明の方式に使われるアルカリ性錠剤は本発明に使うに適した#0、#1および#2のカプセルの口に便利におとし込むことができる様々な大きさの小錠剤である。カプセルは硬質又は軟質ゼラチンカプセルいづれでもよいが、硬質が好ましい。アルカリ性錠剤は普通たやすく圧縮して錠剤としうる物質となる模造式製粒法によつて顆粒とした上記アルカリ性物質混合物より成る。

湿式製粒法は普通くえん酸と1塩基性りん酸ナトリウムをその中にとけした水性賦形剤より成る顆粒用液体を製造するのである。顆粒用液体に含まれる成分量は変つてもよい。普通しかし顆粒用液体全重量を基準としてくえん酸約1乃至約5%、1塩基性りん酸ナトリウム約1乃至約5%の範囲内である。顆粒用液体に通常含まれる他成分は本発明に使われる顆粒用液体にも含まれる。

に又はなしで他の鎮痛活性成分もカプセル中に入れることができる。

本発明のこの方式の鎮痛性製品の一部をなすアルカリ性小錠剤は上記のアルカリ性物質混合物を含む。また錠剤中にアルカリ性物質と適合する他の成分を含んでもよい。

本明細書でいう“アスピリン混合物”とはアスピリンを含みまた他の適合する粉状又は粒状物質もありうる組成物の粒末および（又は）小粒をいう。“アルカリ性錠剤”とはアルカリ性物質を含むが他の適合する成分も含みうる錠剤をいう。

本発明の特定意味に用いる“マグネシウムオキシ成分”とは酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム又は両者の混合物より成る群から選ばれた物質を意味する。

特に所わらない限りパーセントは投薬形に含まれる製品の全重量を基準に重量%として示している。

アルカリ性顆粒製造においてくえん酸と1塩基性りん酸ナトリウムを含む顆粒用液体は下に詳述するアルカリ性混合物と混合される。次いでこれを適当目開きをもつふるいにとおして顆粒とし乾燥する。できた顆粒は適当大きさの振動ふるいにとおしてアルカリ性錠剤に圧縮できる顆粒とする。

アルカリ性錠剤又は他の同様ににつくられ圧縮されたアルカリ性成分中に含まれるであろうくえん酸と1塩基性りん酸ナトリウムの量はある程度変つてもよい。普通この量は上記アルカリ性成分全重量を基準としてくえん酸約1乃至約5%、1塩基性りん酸ナトリウム約1乃至約5%の範囲内である。

上記アルカリ性成分の混合物としてのアルカリ性物質含量は適当アルカリ性錠剤に生成できる限りある程度変つてもよい。アルカリ性物質含量は普通アスピリン成分に含ま

れているアスピリン量に比例する。一般的に錠剤中にあるアルカリ性物質の量は各カプセルに含まれているアスピリン重量基準で約20乃至約150重量%程度である。使用量はアルカリ性物質の酸消費容量(ACC値)によるであろう。

アルカリ性成分がアスピリンの吸収速度に効果をもつ限りそれを十分利用するため、アルカリ性錠剤が速い崩壊速度をもつことが重要である。よい崩壊速度は上に説明したとおりアルカリ性物質が炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムおよびマグネシウムオキシ成分の混合物より成る場合にえられる。

本発明の圧縮アルカリ性成分中に含まれるアルカリ性物質量はある程度変つてもよい。本明細書におけるアルカリ性成分とは投薬形態をもつ生成され圧縮されたアルカリ性部分をいう。これには分粒アルカリ性錠剤又はカプセル中

重量%を超えない。

前述したとおり酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム又は両者の混合物の形のマグネシウムオキシ成分はアルカリ性成分中の唯一アルカリ性物質であつてもよく又は他のアルカリ性物質と共に使用してもよい。それが上記アルカリ性成分の全部又は一部を構成する場合上記アルカリ性成分の重量基準で約95重量%までの量で使用できる。しかし普通これは約75重量%を超えない。

本発明の好ましい形では、3種のアルカリ性物質、即ち炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよびマグネシウムオキシ成分は全部同時に使われる。この場合圧縮成形されたアルカリ性成分の全重量基準で各アルカリ性物質の割合は次のとおりである：

炭酸カルシウム 約20乃至約75%、

炭酸マグネシウム 約5乃至約35%、

にアスピリンと共に入っている錠剤があり又は多層錠剤の1層でもよい。生成され圧縮されたアルカリ性成分は元来アルカリ性物質と共に他成分も含んでいる。

普通アルカリ性成分内に含まれているアルカリ性物質量は圧縮生成されたアルカリ性成分の全重量基準で約35乃至約95重量%を成す。しかし大抵はアルカリ性物質は同じ重量基準で約75乃至約95%を構成する。

圧縮成形されたアルカリ性成分に含まれる炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよびマグネシウムオキシ成分の相対量も変つてもよい。これは特定投薬形態に対する酸消費必要容量によつて殆んど決定される。一般に炭酸カルシウムがある場合それは圧縮成形されたアルカリ性成分の95重量%迄を成すが、殆んどの場合75重量%を超えない。同様に炭酸マグネシウムを用いた場合普通上記アルカリ性成分の95重量%を超えないし、同じくこれは普通35重

マグネシウムオキシ成分 約10乃至約75%、

マグネシウムオキシ成分は酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム又は両者の混合物として予備粒化アルカリ性混合物に添加できる。粒状化工程は酸化マグネシウムを使う場合予備粒化混合物を製粒用水液で湿すので酸化マグネシウムの一部又は全部は水酸化マグネシウムに変えられる。

胃の中でのアルカリ性錠剤崩壊速度を増すため本発明のアルカリ性錠剤に崩壊剤を混合するのも便利である。製錠技術分野ではこの作用をする種々の物質が知られている。

これらにはコーンスターチ、薯蕷粉、小麦澱粉、炭性澱粉、(例えばスターレフクス)およびナトリウムカルボキシメチル澱粉(例えばブリモジエル)がある。普通これらの物質はアルカリ性錠剤の全重量を基準として約5乃至約25重量%程度入れられる。

アルカリ性錠剤の物理的又は感覚受容性を改良するため

又はアルカリ性錠剤の製造を容易にするためこれに他の成分を加えることができる。アルカリ性顆粒の製錠を容易にするためステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はシリコーン油の様な滑剤を添加できる。

アルカリ性錠剤はゼラチンカプセル、例えば#0カプセルに容易におとし込むことができる様に最小容量で物質の最大重量をもつ様な大きさである。これはアルカリ性錠剤をカプセルの口の直径より小さな対角線寸法をもつ球体又は近似球体に成形すればよい。普通錠剤の最大直径は#0ゼラチンカプセルに対し約0.225乃至約0.255"の範囲となる。ちがつた大きさのカプセルについても適当な直径の錠剤が使われる。

本発明の好ましい実施法では顆粒を真の球形錠剤に圧縮すること困難のため改良された強いボールパンチが使われる。これによつて上下がドーム形の圓錐円筒形をもつ変形

児科用の約81mgであらう。大人には最少量は普通325mgである。上極はこの物質を入れるに要する大きさのカプセルのみ込み易さによつて変えられる。実際にはこれは稀にはカプセル当りアスピリン約650mgを超える。普通大人用には各カプセルにアスピリン325乃至500mgが入られる。好ましい実施法ではアスピリンはカプセル当り約500mgである。大人の普通1回服用量は1又は2カプセルであらう。

アスピリン混合物はまたアスピリンと適合した製薬技術に知識ある者によく知られている普通の賦形剤、例えば澱粉、変性澱粉(例えば"スター-Bx"の名で市販されている製品)、微結晶性セルロース(アヴィセル又はエムセマ)、ナトリウムカルボキシメチル澱粉(エクスプロタブ、アリモジエル)を含む。

各カプセル内の賦形剤量はその中のアスピリン量とカプ

球状錠剤ができる。この場合重要な寸法は縦軸の1端から他端までの長さ断面における錠剤直径である。適当する直径は#0ゼラチンカプセルに対し約0.210乃至約0.255"の範囲である。ちがつたゼラチンカプセル大きさに対しパンチ大きさは錠剤の重量と直径が $ACC \propto r$ 。アルカリ性度対使用十分量アスピリンを満足する様比例的に減少する様に変えられる。

アスピリン混合物

アスピリン混合物中重量基準における主成分は普通アスピリンである。これは通常粉末又は種々の粒子大きさをもつ乾燥粒の形をとる。代表的な場合普通これは12メッシュより細かい網をとおるもの約100%から80メッシュより細かい網をとおるもの約100%までの範囲内である。この技術分野でよく知られた"微粒化"アスピリンも使用できる。

本発明のカプセルに入れられるアスピリンの最少量は小

セル大きさによつて変えらる。一般に各カプセル中の賦形剤量は混合物中に含まれるアスピリン重量基準で0乃至約50重量%の範囲内である。

アスピリン混合物はまたカプセルに充填加工する際粉末又は粒状物質を流れ易くする滑剤も含んでもよい。この分野でよく知られた多くの滑剤が使用できる。例えばシリコーン流体(即ちポリジメチルシロキサン)、煙霧シリコーンダイオキサイド(例えばCab-O-Sil M-5又はAesil 200)、脂肪酸およびポリエチレングリコール(カーボワックス400)等がある。

アスピリン混合物中の滑剤量は入っているアスピリン量に比例する。一般に各カプセル中の滑剤量は混合物中のアスピリン重量を基準として約0.1乃至約5重量%の範囲内である。

アスピリンの他にアスピリン混合物に他の薬理活性成分

を加えてもよい。これらには他の鎮痛剤、鎮痛性協力剤、抗ヒスタミン剤、充血除去剤、および鎮咳剤でもよい。他の鎮痛活性成分の例にはアセトアミノフェン、カフェイン、クロルフェニラミンマレエイト、フェニルプロパノールアミンHCl、デキストロメトルファン、コデイン、ドキシルアミンスタシニエイト、フェニルダミントレートおよびそれらの塩および界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエイト(ドウィーン80)等がある。

アルカリ性錠剤が生成された後それらは充填位置に送られ各々カプセル体内に入れられ、アルカリ性錠剤を入れたカプセルは第2充填位置に送られ粉末アスピリン混合物が入れられる。粉末アスピリン混合物が入った後カプセルの上半部にキャップがつけられて製品が完成する。

を錠剤ベンチに入れ任意にアスピリン錠をつき固めて第1層をつくり、アルカリ性顆粒の測定量を上記アスピリン層を覆う後上記錠剤ベンチ中に入れ第2層を形成し2層を共に圧縮するのである。

次の実施例は更に本発明を例証するものである。しかしこれは本発明を限定するものではないのである。

実施例1 調合 RP # 2034 (カプセル)

本発明に使われるカプセルはこの分野の知識ある者によく知られた普通のゼラチンカプセルでよい。これらの大きさは変つてもよいが、普通#0、#1、#2および#3である。アスピリンが血流中に速く吸収されることが望ましいのでカプセル自体が速くとける様なものを使うのが便利である。このことからカプセルを構成するゼラチン物質中にカプセルの全重量の約10重量%の炭酸カルシウムを含むと便利である。

上述のとおり本発明の生成アルカリ性成分はアスピリン含有多層錠剤の一部を形成してもよい。この特性をもつ代表的な場合は“アルカリ性錠剤”製造に上記アルカリ性顆粒が錠剤の1層形成に使用されまた上記“アスピリン混合物”も2層錠剤のアスピリン層形成に使われる様な2層錠剤である。2層錠剤の製法はこの技術分野の知識ある者にはよく知られている。一般にこれはアスピリン錠の測定量

投薬単位量 mg/錠	成 分	g/10,000錠
---------------	-----	-----------

1部: A) アルカリ性顆粒

3824	1 炭化マグネシウム アメリカ薬局方重質	3824
2390	2 炭酸マグネシウム アメリカ薬局方	2390
9560	3 炭酸カルシウム アメリカ薬局方重質	9560
239	4 くえん酸 無水粉末	239
239	5 無水りん酸1ナトリウム	239
底4、5をと かす必要量	6 脱イオン水	底4、5をと かす必要量
287	7 コーンスターチ	287
7の懸濁に必 要量	8 脱イオン水	7の懸濁に必 要量
1625	9 コーンスターチ	1625
18164		18164

B) アルカリ性錠剤

投薬単位量 mg/錠	成分	g/10,000錠
181.64	10 (A)アルカリ性顆粒	181.64
0.36-0.72 ⁺⁺	11 ステアリン酸マグネシウム アメリカ薬局方	3.6
182.00		182.00

方法: A) アルカリ性顆粒—

- リボン混合機に1、2、および3を入れ5分間混合する。
- 4と5を100℃で6にとかす。
- (b)に7と8を混濁させ1分間攪拌する。
- (a)に加水分解澱粉(b、c)を加え5-5分攪拌する。
- (a)に9を加え更に1-2分攪拌する。
- 8メッシュふるい網をつけたトルナドミルに(e)をとおす。
- フルイドベッド乾燥機(入口温度80-90℃、出口

対角線寸法: 0.260"

錠剤重量: 182mg±5%

投薬単位量 mg/カプセル	成分	重量200,000カプセル g/4400
------------------	----	-------------------------

I部 A) 賦形剤と滑剤

212.0	1	変性澱粉1500	4000
範囲10-30		スター-Bx1500 (乾燥前4240)	
2.00	2	ジメチルポリシロキサン 流体360低粘度、 350センチストークス	4000
範囲2-5			
0.20	3	ポリオキシエチレン(20) ソルビタンモノオレエイト (トワイーン80)	400
範囲0.1-0.5			
23.40			4,440

B) アスピリン混合物

500.00	4	アスピリン 80メッシュ	980.000
222.0	5 (A)賦形剤と滑剤		4,440
522.0			10,440

温度35-36℃)で水分最大1-2%まで乾燥する。

- 10メッシュふるい網をもつ振動機に(g)をとおす。

B) アルカリ性錠剤—

- V-混合機中で10と11を15分間混合する。

- 下記仕様に圧縮する:

外形: 白色球形錠剤、

味、臭気: アルカリ性味、

水分: A部 最大1-2%、

ACC meq: 1錠当り4.3、

ベンチ: 7/32" 特殊球形ベンチ、

重量: 182mg、

厚さ⁺⁺: 0.210"-0.230" (カンプ深さ0.050
-0.057")

崩壊性: アメリカ薬局方バスケットApp. 3.7℃水—

10-30秒

方法: A) 賦形剤と滑剤—

- 混合機に1を入れ2と3(予め混合した)を加え5分間混合する。

- (a)をフルイドベッド乾燥機(入口温度80℃、出口温度55-60℃)中で約15分乾燥する。

B) アスピリン混合物—

- リボン混合機に4と5を入れ15分間混合する。

- (a)を8メッシュふるい網をもつ振動機にとおす。

又は1) a. 40-50℃オープン中でスター-Bxを水分最大4%まで乾燥する。

- リボン混合機中でスター-Bxとアスピリンを5分間混合する。予め混合したシリコンとトワイーン80を加え更に5分間混合し8メッシュふるい網をとおす。

- a. 水分最大4%の乾燥スター-Bxを求める。

- (1b)と同様に処理する。

外觀：白色油性粉末、

味、臭気：僅かにトウイーン臭、

水分A) 賦形剤と滑剤最大4% (範囲1-4%)

カプセル充填法：

上のI部(A)と(B)に記載の方法によつて製造したアルカリ性錠剤を自動充填機でカプセル(大きさ#0)につめる。

上のII部(A)と(B)に記載の方法で製造したアスピリン混合物をホッパーに入れ次の仕様によつてカプセルにつめるに使用する。

成分	mg/カプセル
アスピリン	500.00
賦形剤	222.0
アルカリ性錠剤	182.00
空カプセル重量	100.00
	804.20

範囲：764-844mg

ACC値：4.5meq

使用アスピリン混合物

成分	mg/錠
アスピリン(80メッシュ)	450
アスピリン(微粉)	50
スターBx(澱粉)	20
シリコーン流体	2
トウイーン80	0.50
	522.50

自動又は半自動充填機を用いて#0カプセルにアルカリ性錠剤各1と特定量のアスピリン混合物を入れた。各カプセルの明細次のとおり：

アルカリ性錠剤	190.38mg
アスピリン混合物	522.50mg
全組成物	712.68mg±3%

実施例2 調合1565-73(カプセル)

アルカリ性錠剤

成分	mg/錠	g/パウチ
酸化マグネシウム	40	1600
炭酸マグネシウム	25	1000
炭酸カルシウム	100	4000
澱粉	20	800
くえん酸	2.5	100
NaH_2PO_4	2.5	100
	190.0	7600

水分 1%以下

ステアリン酸マグネシウム0.38添加

合計 190.38

崩壊性：10-20秒

厚さ：0.215"-0.220"

空カプセル重量 100.00mg

全製品重量 812.68mg

実施例3 調合1565-82(カプセル)

アルカリ性錠剤

成分	mg/錠
水酸化マグネシウム	65
炭酸マグネシウム	25
炭酸カルシウム	75
スターカルB	2
くえん酸	2.5
NaH_2PO_4	2.5
澱粉	3
澱粉	17.3
	173

水分：1.5%

アルカリ性顆粒: 193

ステアリン酸マグネシウム: 0.386

193386

重量: 0.19338

厚さ: 0.255"

対角線: 0.250" ± 0.005

崩壊時間: 10-30秒

上記割合および仕様により製造したアルカリ性錠剤は、
0-セラチンカプセルに各1錠ずつ入れることができる。次
いで実施例2に記載のアスピリン混合物の実施例2記載の
所定量を各カプセルにつめてカプセルの蓋をした。

実施例4 割合CL1565-85 (カプセル)(A) アスピリン混合物

成分	mg/錠
アスピリン12/50 (10% 澱粉含有顆粒)	362
<u>(B) アルカリ性層</u>	
圧縮錠剤前の実施例1のアルカリ性 混合物 (割合BF#2054)	300
	662

この錠剤は0.205-0.210"の厚さと20mgの
ACC値をもっていた。

実施例6 割合CL1565-84B (2層錠剤)(A) アスピリン錠剤

成分	mg/錠
アスピリン12/50 (10% 澱粉含有顆粒)	362
<u>(B) アルカリ性層</u>	
圧縮錠剤前の実施例1のアルカリ性 混合物 (割合BF#2054)	360
	722

成分	mg/カプセル
アスピリン80結晶	325
スターBx (乾燥)	14
シリコーン流体360	14
トウイーン80	0.15
	340.55

(B) アルカリ性錠剤

実施例1のアルカリ性錠剤と同様のもの、

実施例1に記載のとおり各約183mgのアルカリ性錠
剤2をアルカリ性混合物からつくり空の#0-セラチンカプ
セル中に入れた。次に仕様どおりのアスピリン混合物を加
えカプセルの蓋をした。

実施例5 割合CL1565-84A (2層錠剤)(A) アスピリン層

この錠剤は0.45"-0.220"の厚さと8.5mgの
ACC値をもっていた。

実施例7 割合CL1565-84C (2層錠剤)

錠剤厚さが0.230"であつた以外は実施例6と同じで
あつた。

実施例8 割合CL1565-84D (2層錠剤)

錠剤厚さが0.235-0.240"であつた以外は実施例
6と同じであつた。

実施例9 割合CL-1565-84E (2層錠剤)

錠剤厚さが0.245"であつた以外は実施例6と同じで
あつた。

実施例10 割合CD1854-23 (2層錠剤カプセル
形)

成分	mg/錠
アスピリン12/50 (10% 澱粉含有顆粒)	555.5
層Ⅱ	
酸化マグネシウム	638.7
炭酸マグネシウム	399.2
炭酸カルシウム	1596.8
くえん酸	399
りん酸1ナトリウム	399
コーンスターチⅠ部	479
コーンスターチⅡ部	271.5
ステアリン酸マグネシウム	0.61
	3040.0
	852.5
ACC値: 7.18 meq	
カプセル形パンチのあるストークス回転圧縮機で圧縮した。	

ACC値: 10 meq

実施例12 調合1592-182 (2層錠剤)

層Ⅰ	
成分	mg/錠
アスピリン澱粉顆粒12/50 (アスピリン7.5%)	541.7
層Ⅱ	
酸化マグネシウム	638.7
炭酸マグネシウム	399.2
炭酸カルシウム	1596.8
くえん酸	399
りん酸1ナトリウム	399
コーンスターチⅠ部	479
コーンスターチⅡ部	271.5
ステアリン酸マグネシウム	0.61
	3040.0
	845.7

実施例11 調合1595-183 (2層錠剤)

層Ⅰ

成分	mg/錠
アスピリン澱粉顆粒12/50 (アスピリン7.5%)	541.7
層Ⅱ	
酸化マグネシウム	889.6
炭酸マグネシウム	556.0
炭酸カルシウム	2224.0
くえん酸	556
りん酸1ナトリウム	556
コーンスターチⅠ部	467
コーンスターチⅡ部	378.1
ステアリン酸マグネシウム	0.84
	423.4
	965.1

ACC値: 7.2 meq

本発明の生成されたアルカリ性成分中にくえん酸と1塩基性りん酸ナトリウムを含むものと含まないものの相対反応速度を比較するため次の試験管内試験を行なった。下記調合のアルカリ性錠剤を製造した:

調合CL1565-83A

アルカリ性錠剤

成分	mg/錠
炭酸マグネシウム	2390
炭酸カルシウム (スターカルH)	9560
酸化マグネシウム	3824
澱粉	1912
	17686
ステアリン酸マグネシウム	0.35
	17721

調合CL1565-83B

CaCO₃ がアイツフェルからのものである以外は
1565-83Aと同じであつた。

調合CL1565-73

実施例2のアルカリ性錠剤

調合CL1565-82

実施例3のアルカリ性錠剤

上記各アルカリ性錠剤の酸消費容量(ACC値)は次の
とおりであつた:

CL1565-82	4.1 meq
CL1565-73	4.3 meq
CL1565-83A	3.75 meq
CL1565-83B	4.1 meq

方法:

この試験にラジオメーターPHスタフト79752型を

表 I

CL1565-73	CL1565-82	CL1565-83A	CL1565-83B
190mg くえん酸、リ ん酸塩含む	193mg くえん酸、リ ん酸塩含む	177mg くえん酸、リ ん酸塩含まず	くえん酸含 まず
傾斜 時間 50%meq	傾斜 時間 50%meq	傾斜 時間 50%meq	傾斜 時間 50%meq
2.14 0.6	2.33 0.5	1.01 1.9	2.1 2.0
2.05 0.6	2.47 0.6	1.11 1.7	2.8 2.0
2.21 0.5	2.03 0.6	7.9 2.1	2.7 2.1
2.28 0.6	2.31 0.6	1.02 1.8	2.1 2.0
2.00 0.6	2.17 0.6	2.2 2.0	2.0 2.1
平均 2.14 0.6	2.26 0.6	2.7 1.9	2.7 2.0
±0	±1.7	±0	±1.2 ±1.2 ±0.7 ±0.1
	CR=0.9	CR=2.2	CR=2.5

表Iに報告された“CR”値は比較比率で次式からえら

特開昭58-8020(73)

用いた。試料カップにアルカリ性物質を0.01N HCl
40mlと共に入れた。装置はpH2に一定するため酸
(0.2N)を自動的に加えた。制酸剤が反応するにつれて
溶液pHを上昇しようとする。ストリップチャート記録計
は酸添加対時間を図示する。急速に反応する制酸剤は酸を
迅速に添加させ記録計曲線は急傾斜となる。

試験:

各アルカリ性錠剤と酸の反応速度を決定するため2測定
を行なつた。第1測定は一定pH(pH2)に保つため時
間に対し反応ピーカーに加えられた試験酸の容量を図示し
てきた曲線の当初の傾斜である。他の測定は試験アルカ
リ性錠剤の酸消費容量の50%消費までにかかった時間
(分)である。各試験アルカリ性錠剤について5回試験し
た。試験結果を表Iに示している。

れる。

$$\text{比較比率CR} = \frac{\text{標準平均傾斜}}{\text{試料平均傾斜}}$$

但しCL1565-73の平均傾斜値を標準としてとつた。
これは後述の変動によるのであろう結果の変動を最小とす
るため導入されたのである。

この表の試験結果はすべての基準によつてくえん酸と1
塩基性りん酸ナトリウムを含むアルカリ性錠剤、即ち調合
CL1565-73とCL1565-82の錠剤の反応速
度がこれら物質を含むアルカリ性組成物の速度と比較し
た場合より大きいことを示している。

特許出願人 ブリストル・マイヤーズ カンパニー

代理人 弁理士 川 瀬 良 治

著 藤 武 彦